



TITLE:

# 淋菌に対する最小発育阻止濃度の 経年的変化

AUTHOR(S):

高井, 計弘; 小山, 康弘; 小島, 弘敬; 押, 正也; 河邊, 香月

---

CITATION:

高井, 計弘 ...[et al]. 淋菌に対する最小発育阻止濃度の経年的変化. 泌尿器科紀要 1995, 41(4): 279-287

ISSUE DATE:

1995-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115483>

RIGHT:

## 淋菌に対する最小発育阻止濃度の経年的変化

日本赤十字社医療センター泌尿器科 (部長: 小島弘敬)

高井 計弘, 小山 康弘, 小島 弘敬

東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河邊香月 教授)

押 正也, 河邊 香月

CONSECUTIVE ANNUAL CHANGE OF MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION FOR CLINICALLY ISOLATED *NEISSERIA GONORRHOEAE* STRAINS

Kazuhiro Takai, Yasuhiro Koyama and Hiroyuki Kojima

*From the Department of Urology, Japanese Red Cross Medical Center*

Masaya Oshi and Kazuki Kawabe

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Tokyo University*

Between 1983 and 1991, 465 gonococcal strains isolated in the urological department of Japanese Red Cross Medical Center. The minimum inhibitory concentration (MIC) of these isolates to 22 kinds of antibiotics including penicillins (PC), cepheids, tetracyclins (TC) and new quinolons (NQ) were determined and the annual difference of MIC was studied. The annual incidence of penicillinase producing neisseria gonorrhoeae (PPNG) of these 9 years were distributed in 3 to 17% and increasing tendency was not observed. As for Penicillin G, the MIC 90 of PPNG was seven fold higher than that of non-PPNG. No emarked difference was observed between MIC 90 of Cepheids, TC and NQ of PPNG and non-PPNG. No annual difference was observed in MIC of PC, Cepheids and SPCM. However the rising tendency of MIC was observed in NQ.

(Acta Urol. Jpn. 41: 279-287, 1995)

**Key words:** Consecutive annual change, Minimum inhibitory concentration, *Neisseria gonorrhoeae*

## 緒 言

淋菌感染症の大部分は、尿道または子宮頸管の初感染部位に局限する単純な男子尿道炎、女子子宮頸管炎であり、有効抗菌薬の使用により数日で症状・菌の消失を見る。しかし一方では、淋菌は薬剤耐性を獲得しやすい細菌でもある。1930年代には sulfanilamide が使用され始め、1943年には penicillin (PC) により 100%の有効率が報告された<sup>1)</sup>。しかし、1950年代初めには、すでに一部耐性を示す株が分離され、1970年代初めには最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: 以下 MIC) 値が 0.12~0.25 µg/ml の low-level penicillin resistance 株が18~90%の頻度で各国より報告された<sup>1)</sup>。その対策として PC の大量投与が推奨され、臨床分離株の MIC 値の一時

的下降がみられたが<sup>2)</sup>、その後も染色体性のペニシリン耐性の増加が続き、1984年には MIC 2.0 µg/ml 以上の high level resistance の臨床分離株が出現した。一方、1976年には penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*: PPNG が報告された<sup>1)</sup>。これは伝達性プラスミドにより、MIC 50~100 µg/ml 以上の高度耐性が一挙に伝達されるものである。Tetracycline (TC) についても、1970年半ばより染色体性の耐性による relative tetracycline resistance (MIC  $\geq 2.0$  µg/ml) がみられていたが、1985年には、プラスミド耐性による high-level tetracycline resistant *Neisseria gonorrhoeae* (TRNG) (MIC  $> 16$  µg/ml) が報告された<sup>1)</sup>。また、1987年には high level spectinomycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* も報告されている<sup>1)</sup>。

最近の動きとして1980年代半ばより使用されているニューキノロン剤 (NQ) についても耐性菌がすでに報告されている<sup>2)</sup>。これら淋菌の耐性獲得には宿主内で淋菌が一定時間以上、MIC 以下の抗菌剤に接触することが必要と考えられている<sup>3)</sup>。

今回われわれは日本赤十字社医療センター泌尿器科で経験した淋菌症例において、最近9年間で経年的に淋菌の薬剤耐性すなわち MIC 値に変化がみられたかどうかを検討したので報告する。

## 対象と方法

対象は1983年から1991年までに日本赤十字社医療センター泌尿器科において分離培養された465株の淋菌であり、これらにつき、各種抗菌薬の MIC 値を測定した。全対象中、男性は394例、17歳から68歳で平均年齢30歳であった。女性は71例、17歳から51歳で平均年齢27歳であった。

淋菌は男子は尿道スワブ、女子は頸管スワブを検体として Thayer-Martin 淋菌選択培地により分離培養した<sup>4)</sup>。同定法は凝集反応による培養淋菌識別試薬(ファデバクト)によった<sup>4)</sup>。分離株はゼラチン・ディスク法で保存した<sup>5)</sup> dextrose, skim milk, sodium L-ascorbate を含むゼラチンに培養淋菌株を  $10^9 \sim 10^{10}/\text{ml}$  に遊離させデシケーターで室温、一昼夜、真空乾燥しゼラチンディスクを作成する。ゼラチンディスクは $-20^\circ\text{C}$ に保存する<sup>6)</sup>。 $\beta$ -lactamase 産生能はオートセフィン法(変色基質法)により行い、さらにヨード法で確かめた<sup>4)</sup>。MIC の測定は WHO 法に準拠した。GC チョコレート寒天培地で  $35^\circ\text{C}$ 、炭酸ガス加、24時間増菌した淋菌株を H1 ブロスに  $10^6/\text{ml}$  に浮遊させ、薬剤不含有および規定濃度の薬剤を含む1%ヘモグロビン、1% defind supplement 加ブ

ロテオーゼ No. 3 寒天培地に接種し、その生育限界により MIC を決定した<sup>7)</sup>。

検討薬剤は、Benzylpenicillin(PCG), Ampicillin(ABPC), Cefaloridine(CER), Cefotiam(CTM), Cefotetan(CTT), Cefotaxime(CTX), Ceftriaxone(CTRX), Cefoperazone(CPZ), Cefixime(CFIX), Latamoxef(LMOX), Flomoxef(FMOX), Aztreonam(AZT), Clavulanate/Amoxicillin(AUG), Spectinomycin(SPCM), TC, Nalidixic acid(NA), Norfloxacin(NFLX), Ofloxacin(OFLX), Enoxacin(ENX), Ciprofloxacin(CPFX), Lomefloxacin(LFLX), Cinoxacin(CINX) である。

上記の検討薬剤のうち特に以下の理由で、数種の薬剤を選んで図表とともにその傾向を示した。これまでの報告より1980年代までにその頻度の上昇が報告されていた PPNG, TRNG の本検討での傾向をみるために、PCG, TC を、また最近の治療の主流であるセフェム系の推移をみるために第1世代のセフェム系の CER と、第3世代のセフェム系の CTRX を、そして NQ 剤の OFLX を、それに the Centers for Disease Control (以下 CDC) より推奨されている SPCM を取り上げた。各年次により測定可能症例の淋菌株数、検討薬剤の内容、種類は異なるが、測定可能症例の各年次毎の MIC90 値および累積 MIC 分布曲線により経年的推移を検討した。

## 結 果

### 1. PPNG の年次別分離頻度

まず各年次毎の PPNG の占める比率を Fig. 1 に示した。各年で PPNG は全症例の3~17%であり、1983年、1987年および1988年で10%以上であったが、その他は10%以下であり、1983年から1991年までの9

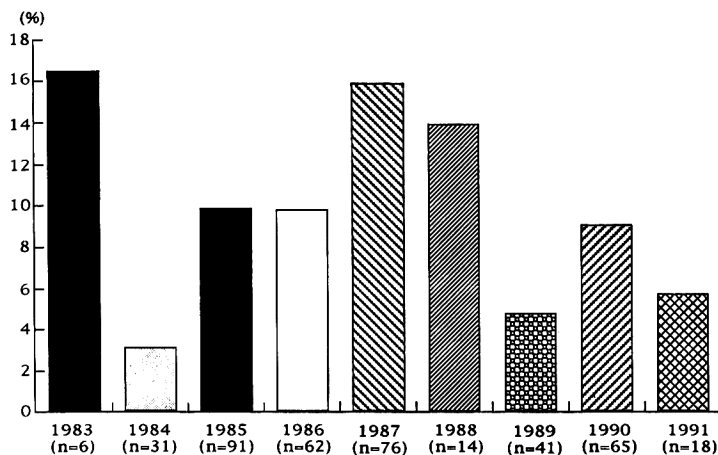


Fig. 1. Percentage of the cultured PPNG each year from 1983 to 1990

年間を通しては9.2%であった。特に最近その増加を認めるということとはなかった。

## Ⅱ. 非 PPNG 群と PPNG 群間の9年間における全症例での MIC 値の検討

つぎに9年間での対象症例全体を非 PPNG, PPNG の2群に分けて検討した。非 PPNG と PPNG の薬剤感受性の差異を最も表わす薬剤として PCG (Fig. 2) を, TC についての耐性にも非 PPNG と PPNG の間に相違があるか否かを知るため TC を (Fig. 3), さらに最近の主治療薬の1つである NQ 剤の OFLX に対して同様の差異を示すか (Fig. 4), を検討した。この検討では PPNG の毎年の症例数が十分でないため, 1年毎に分けず, 1983年から1991年までの総数より検討した。その結果は PCG では当然, 非 PPNG と PPNG で MIC 値に大きな差が

みられ, 非 PPNG と PPNG の MIC<sub>90</sub> 値はそれぞれ, 1.56, 100  $\mu$ g/ml 以上と, PPNG で7管以上高かった。TC では, PPNG 群の方 MIC 曲線が右方に位置しているものの PCG ほどの差は認められず, MIC<sub>90</sub> 値は, ともに 3.13  $\mu$ g/ml であった。OFLX では, むしろ非 PPNG の方が MIC 曲線は右方に位置しており, MIC<sub>90</sub> 値は非 PPNG で 0.1  $\mu$ g/ml, PPNG で 0.05  $\mu$ g/ml であった。

## Ⅲ. 各年次での各種抗菌薬の MIC 値の推移

つぎに各年次別に症例を分け, 各年次の MIC 値の推移を MIC 累積分布曲線で比較し, 代表的なものを Fig. 5~12 に示した。

PCG については, 非 PPNG (Fig. 5) と PPNG (Fig. 6) 別に分けて評価したが, 検討できた PPNG は1984年と1991年は1株, 1989年は2株と少数であっ

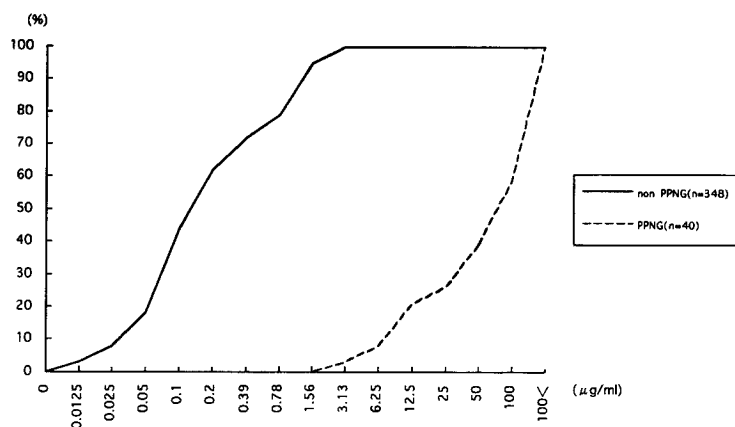


Fig. 2. Percentage distribution of the MICs of PCG according to the non-PPNG and PPNG strains

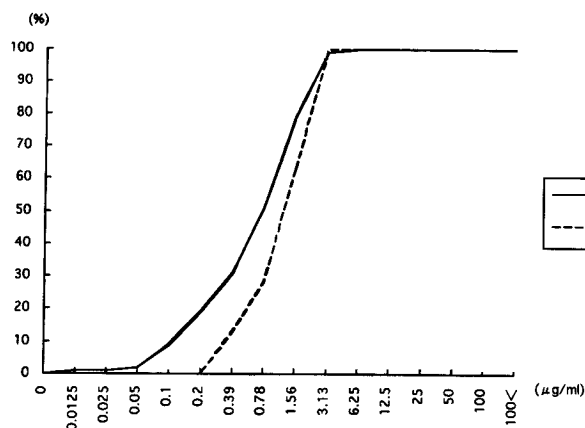


Fig. 3. Percentage distribution of the MICs of TC according to the non-PPNG and PPNG strains

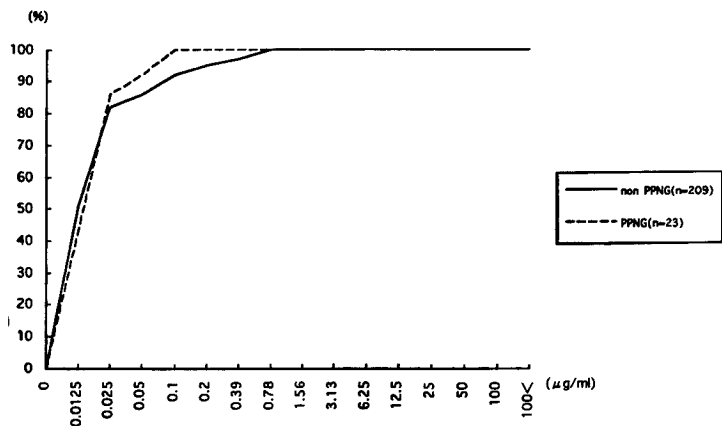


Fig. 4. Percentage distribution of the MICs of OFLX according to the non-PPNG and PPNG strains

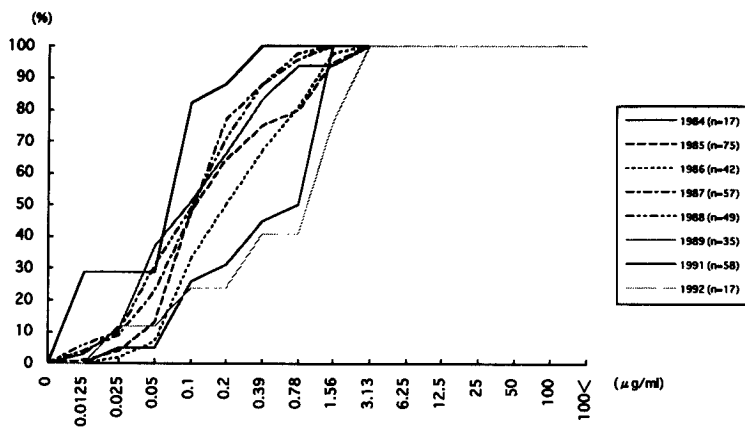


Fig 5. Percentage distribution of the MICs of PCG for the non-PPNG strains from 1984 to 1991

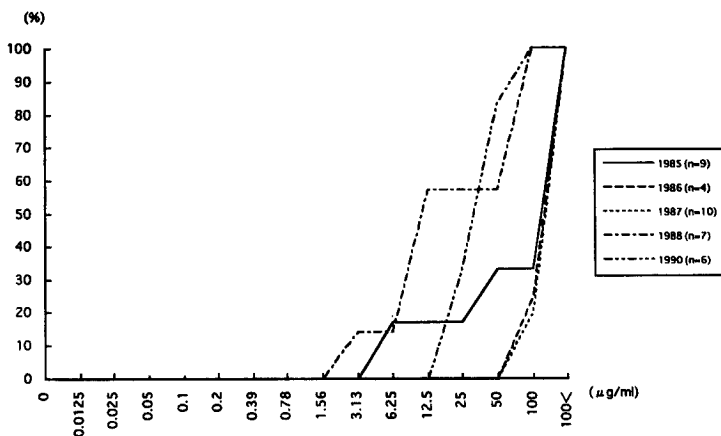


Fig. 6. Percentage distribution of the MICs of PCG for the PPNG strains from 1984 to 1991

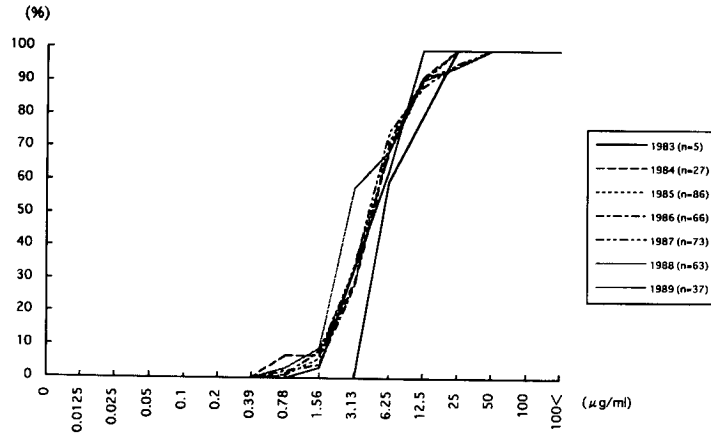


Fig. 7. Percentage distribution of the MICs of CER from 1983 to 1989

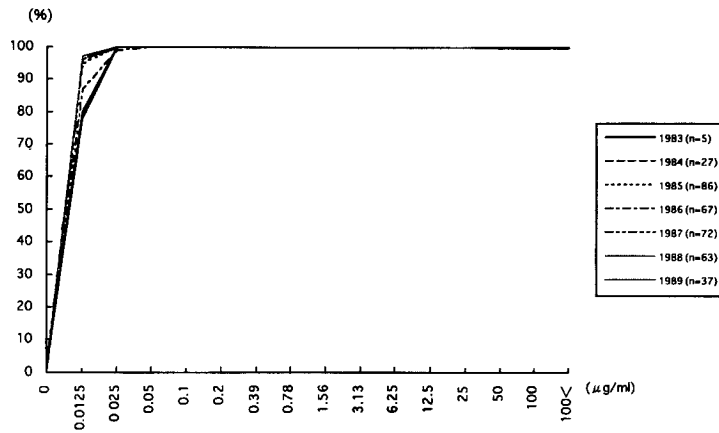


Fig. 8. Percentage distribution of the MICs of CTRX from 1983 to 1989

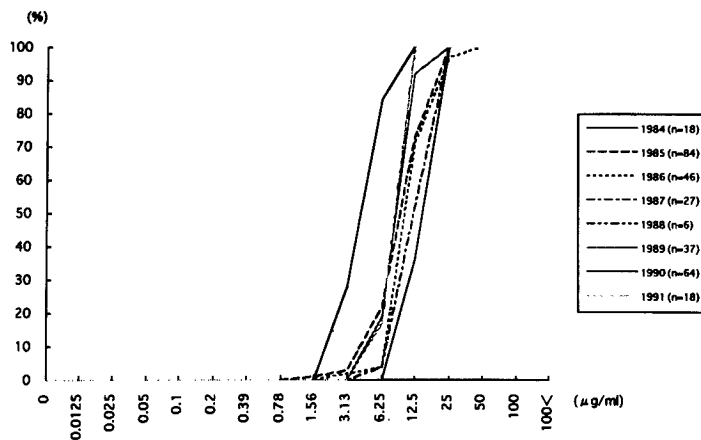


Fig. 9. Percentage distribution of the MICs of SPCM from 1984 to 1991

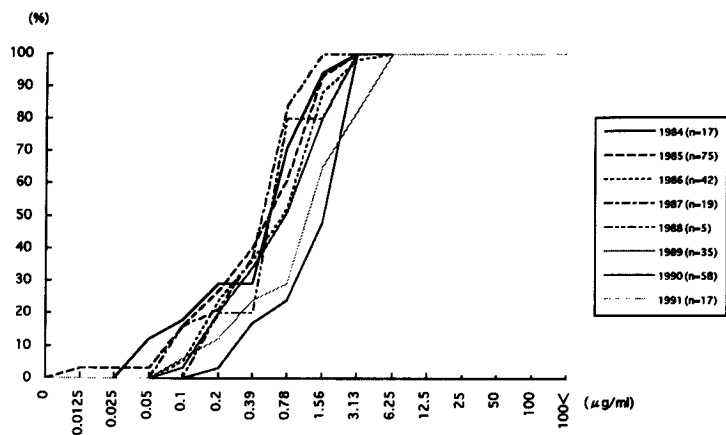


Fig. 10. Percentage distribution of the MICs of TC for the non-PPNG strains from 1984 to 1991

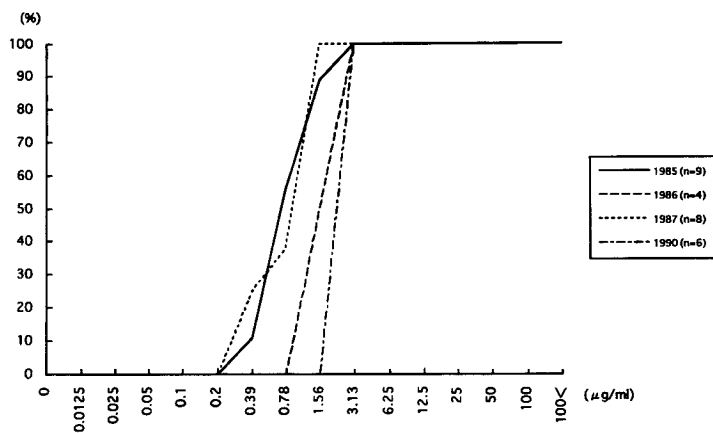


Fig. 11. Percentage distribution of the MICs of TC for the PPNG strains from 1984 to 1991

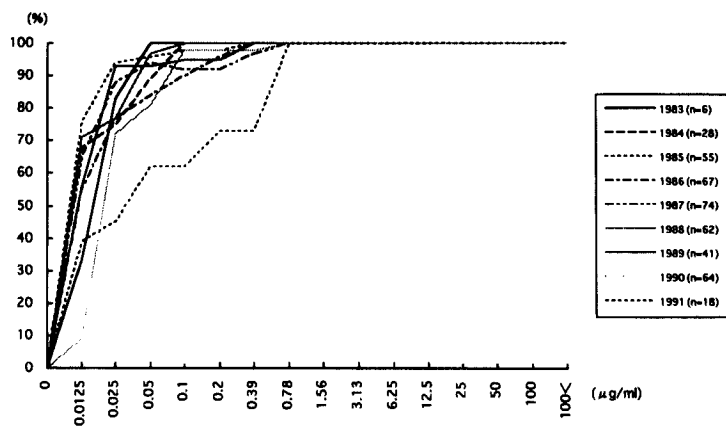


Fig. 12. Percentage distribution of the MICs of OFLX from 1983 to 1991

Table 1. The MIC90s each bactericide against *Neisseria gonorrhoeae* from 1983 to 1991

	PCG (non-PPNG)	PCG (PPNG)	ABPC	CER	CTM	CTT	CTX	CTRX	CPZ	CFIX	LMOX	FMOX
1983			0.78	25	0.78	3.13	0.025	0.025	0.05	0.025	0.39	3.13
1984	0.39	100		12.5	0.2	1.56	0.0125	0.0125	0.1	0.0125	0.2	0.78
1985	1.56	100	6.25	12.5	0.2	3.13	0.0125	0.0125	0.1	0.0125	0.39	1.56
1986	1.56	100	1.56	12.5	0.39	6.25	0.025	0.0125	0.1	0.025	0.39	1.56
1987	0.78	100	100	25	0.2	1.56	0.025	0.0125	0.1	0.0125	0.2	0.78
1988	0.78	100	1.56	12.5	0.2	1.56	0.0125	0.0125	0.05	0.0125	0.2	1.56
1989	0.78	12.5	0.78	12.5	0.78	6.25	0.05	0.05	0.1	0.025	0.39	1.56
1990	1.56	100	1.56									
1991	3.13	12.5	1.56									
	TC (non-PPNG)	TC (PPNG)	SPCM	AZT	AUG	NA	NFLX	OFLX	ENX	CPFX	LFLX	CINX
1983				0.2		100	0.39	0.05	0.78	0.0125	0.2	50
1984	1.56	3.13	12.5	0.2	0.2	12.5	0.2	0.1	0.39	0.0125	0.2	12.5
1985	1.56	3.13	25	0.2	0.78	3.13	0.1	0.025	0.1	0.0125	0.1	3.13
1986	3.13	3.13	25	0.2	1.56	50	0.39	0.1	0.78	0.025	0.2	50
1987	1.56	1.56	25	0.2	3.13	50	0.1	0.05	0.1	0.025	0.2	50
1988	3.13		12.5	0.2	0.2	3.13	0.05	0.05	0.2	0.0125	0.1	3.13
1989	3.13	3.13	12.5	0.39	0.39	50	0.1	0.025	0.2	0.1	0.1	6.25
1990	3.13	3.13	50		3.13	100	<b>1.56</b>	0.1	<b>3.13</b>	0.2	<b>1.56</b>	<b>100</b>
1991	6.25	3.13	12.5		1.56	100	<b>1.56</b>	0.78	<b>6.25</b>	0.39	<b>3.13</b>	<b>100</b>

Unit ( $\mu\text{g/ml}$ )

たのでグラフより除いた。非 PPNG の PCG に対する累積 MIC 分布曲線では 1984 年から 1989 年までは近似的曲線を示すが、1990 年、1991 年では右方に位置していた。PPNG の PCG に対する累積 MIC 分布曲線では 1988 年、1990 年でむしろ左方に位置していた。

CER, CTRX では特に明らかな経年的変化はみられなかった (Fig. 7, 8)。SPCM では 1984 年やや低い MIC 値を示していたが、その後の各年では著明な変化は見られなかった (Fig. 9)。

TC についても非 PPNG 群と PPNG 群で分けて評価した。非 PPNG 群の検討では 1990 年、1991 年でやや MIC 分布曲線が右方に位置していた (Fig. 10)。PPNG 群の検討では 1984 年、1988 年、1991 年が各 1 株で、1989 年が 2 株のため、グラフより除いた。これでは明らかな経年的変化はみられなかった (Fig. 11)。

NQ 剤の OFLX は 1991 年で、右方に位置していた (Fig. 12)。

つぎに全検討薬剤の MIC90 値を Table 1 に示した。CER, CTM, CTT, CTX, CTRX, CPZ, CFIX, LMOX, FMOX, AZT では、1990 年および 1991 年の検討症例がなかったが、1983 年から 1989 年の観察では、明らかな MIC90 値の変動はなかった。非 PPNG 群の PCG と TC の MIC90 値では 1991 年でやや上昇がみられた。目立つことは、1990 年および 1991 年の NQ 剤、すなわち NFLX, ENX, LFLX,

それに CINX の MIC90 値が大きく 4 管以上の上昇が見られたことであった。

## 考 察

本邦においては、薬剤投与に関し他国と異なる事情の一つとして、国民皆保険により高価な薬剤が安易に処方されている。このため特に発展途上国では淋菌に対し PC 剤が今なお第 1 選択であるのに対し、本邦では一部施設では PC 剤が重用されているものの<sup>7)</sup>、より抗菌力の強いセフェム系薬剤や NQ 剤が主流となっている<sup>8)</sup>。

各国において PPNG の分離頻度の上昇が報告されているが、本邦では上記の治療環境により PPNG にも強い抗菌力をもつ NQ 剤が投与されることが多いため、PPNG が抑制されて PPNG の分離比率の上昇が顕著でなかったと考えられている<sup>9)</sup>。日本で 10~20% 程度の PPNG の分離頻度がアジア、アフリカの発展途上国では 50~60% に達するのは、淋菌感染症治療のペニシリンへの依存度の高いことによると思われる。しかし、NQ 剤の繁用により、すでに NQ 剤に対する耐性淋菌の発生も報告されている<sup>2)</sup>。

淋菌感染症の治療上の問題点として、①淋菌の耐性獲得、②患者の服薬遵守、③治療の経済性、④同時に感染している確率の高いクラミジア感染症の治療、があげられる。服薬遵守の問題は、不完全な治療により染色体耐性が上昇することから重要な問題点である。



単回投与療法はこの問題を解決する。PCG は1940年代 MIC が低く、単回投与療法も可能であった。PCG はその経済性から特に発展途上国で第一選択薬として使用されてきた。染色体の突然変異と薬剤による選択を機序とする染色体薬剤耐性は PC の外膜透過性、PC 結合タンパクの変化を機序とするもので、これにより MIC は約 100 倍徐々に上昇して投与量増加による対応は限界に達した<sup>10)</sup>。一方、PC を分解する  $\beta$ ラクタマーゼを産生させる伝達性プラスミドによるプラスミド耐性をもつ PPNG に対しては PCG による治療は無効である。

米国 CDC の治療指針では淋菌感染症の第1選択薬は、1989年 PCG から CTRX に変更された<sup>11)</sup>。PPNG の TEM-1 型  $\beta$ ラクタマーゼは第2, 3世代のセフェムを分解しない。これらは淋菌に対する MIC が 0.1  $\mu$ g/ml 以下と低く、血中半減期は CTRX の8時間を除いて1時間程度と短いものの、投与後の血中濃度が高いために、単回投与により現時点では淋菌に対する MIC 以上の血中濃度が10~20時間以上継続して保持されて単回投与による淋菌性尿道炎の治療が可能である<sup>12)</sup>。

単回投与で感染個体の淋菌が必ず消滅して生き残らないなら耐性獲得の機会がないと考えられるが、単回投与が可能であったペニシリンについて淋菌の耐性獲得が生じた。染色体耐性は投与量の不十分による淋菌の生き残りが原因とされる。発展途上国では経済的理由から不十分量の投与がしばしば起きるといわれる<sup>14)</sup>。一方 PPNG の伝達性プラスミドは菌種を越えて *Hemophilus* に由来したと考えられている<sup>13)</sup>。菌種をこえての耐性プラスミドの伝達による耐性獲得は抗菌剤治療後の淋菌の生き残りをなくす方法では阻止できない。

NQ 剤は導入当時、耐性菌を生じにくいと予想され、経口抗菌薬による単回投与療法が可能であった<sup>3)</sup>。しかし、予想を裏切ってはやくも1990年代 NQ 剤による淋菌性尿道炎の治療不成功例と淋菌の MIC 上昇が報告された<sup>2)</sup>。本検討でも OFLX, NFLX, CP-FX, CFLX について共通して、1990年、1991年分離株の MIC 曲線の2峰性化、MIC<sub>90</sub> 値の上昇が認められている。

単回投与療法については診療時に服用させれば服薬遵守の問題は解消する。内服薬の単回投与については薬剤吸収量のバラツキが注射剤に比して大きいことが問題になる。NQ 剤では食前、食後の内服による、また制酸剤との併用による吸収量の変動が知られる。単回投与、連続投与のいずれについても、投与量によっ

ては、淋菌の MIC 以下の NQ 剤の接触が生じる可能性がある。淋菌感染症の抗菌剤治療については、淋菌の生き残りを避けるために投薬終了後の淋菌陰性化の確認が必須である。このためには起因菌を細菌学的検出により確認しない尿道炎の治療は論外である。

淋菌は生殖器以外にも咽頭、直腸に感染しうるが、抗菌薬投与による生殖器淋菌の陰性化後にも同一個体の咽頭、直腸に淋菌が残存する場合がある<sup>15)</sup>。このことも耐性菌出現の原因となりうるかもしれない。新規 NQ 剤の開発が続いているが、NQ 剤に対する耐性は共通であることが多く、NQ 剤の淋菌感染性治療における有効性が早期に失われることが危惧される。

現時点では淋菌、クラミジアとともに陰性化させる単回投与可能な抗菌薬はない。日赤医療センターの淋菌性尿道炎症例のクラミジア合併率は17.2%であった。鹿児島から札幌まで日本各地の合併率は7.0から33.3%と報告されている<sup>16)</sup>。クラミジアの臨床分離株には薬剤耐性株は知られず、DOXY 1週間の投与によりクラミジアは陰性化する。淋菌性尿道炎のクラミジア合併率の高いこと、尿道のクラミジア検出が不確実であることから、米国 CDC の治療指針は淋菌性尿道炎に対して、CTRX 単回投与と DOXY 1週間投与の併用<sup>17)</sup>をすすめている。

淋菌性尿道炎の治療について淋菌のみを陰性化する治療ののちにクラミジアの存否を判定する方法を勧める意見<sup>18)</sup>がある。淋菌性尿道炎のクラミジア合併率を正確に検討するには、この方法によるほかない。その理由は、抗原検出法によるクラミジアの検出は淋菌性尿道炎の大量の分泌物により妨害される場合があること、同一機会に感染した場合にはクラミジアの潜伏期間が淋菌に比して長いこと、淋菌性尿道炎の発症による初診時にはクラミジアの菌量増加が検出感度に達しない場合があるからである。日赤医療センターでは SPCM 単回筋注による淋菌陰性化ののちにクラミジアの検出、治療を行っている。この方法には淋菌の治療後の追跡期間が十分となる利点があるが、淋菌性尿道炎の自覚症状の消失ののち、すべての患者が来診を継続するとはかぎらないという欠点もある。治療後の菌陰性化の確認を含めて、淋菌、クラミジアの検出を正確に実施可能の場合を除いては、CDC の指針は実地的といえる。経済的理由から CTRX の投与が不可能な近隣途上国の実情、淋菌の耐性獲得傾向から臨床分離淋菌株の MIC 追跡は重要である。

## 文 献

- 1) Hook EW and Handsfield HH: Gonococcal

- infections in the adult. In: Sexually Transmitted Diseases. Edited by Holmes KK, Moardh PA, Sparling PF, et al. 2nd Ed., pp. 149-165, McGraw-Hill, New York, 1990
- 2) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一, ほか: ニュー・キノロン剤耐性淋菌の検出. JASTD 4: 88-95, 1993
- 3) 小島弘敬: 薬剤耐性淋菌による感染症. 産婦の実際 41: 1082-1094, 1992
- 4) 小島弘敬: 淋疾の診断. 皮膚科 Mook 4. STD (性行為感染症). 岡本昭二編. pp 108-120, 金原出版, 東京, 1986
- 5) Obara Y, Yamai S, Nikkawa T, et al.: Preservation and transportation of bacteria by a simple gelatin disk method. J Clin Microbiol 14: 61-66, 1981
- 6) 小原 寧, 五十嵐真理子, 山井志朗, ほか: リン菌の薬剤感受性調査成績. 神奈川衛研年報 25: 52-53, 1976
- 7) 河村信夫, 田中元章, 尾関全彦: 現時点におけるペラシリン (塩酸レナンプシリン) の淋菌性尿道炎に対する効果について. 泌尿器外科 5: 795-798, 1992
- 8) 近藤捷嘉, 大橋輝久, 二部野肇: 最近 7 年間に経験した急性尿道炎の患者背景と Ofloxacin の臨床効果の検討. 泌尿器外科 5: 713-716, 1992
- 9) 西村昌宏, 熊本悦明, 広瀬崇興, ほか: 淋菌の  $\beta$ -lactamase 産生の有無および抗菌薬感受性に関する検討. 感染症誌 65: 77-87, 1991
- 10) Sparling PF: Antibiotic resistance in the gonococcus. In: Gonococcus. Edited by Roberts, RB. 1st ed., pp. 111-135, Wiley Medical Publication, New York, 1977
- 11) Mellinger BC and Smith AD: 1989 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Urol Clin North Am 19: 171-203, 1992
- 12) 広瀬崇興, 西村昌宏: 5. 化学療法による治療. 1) 1 回投与 (単回療法). 泌尿器科 MOOK 1. 尿路. 生殖器感染症. 熊澤 浄一編. pp. 70-78, 金原出版, 東京, 1992
- 13) Canon JG: Genetics of the gonococcus in Gonococcal Infection. Edited by Brooks GF and Donegan EA. 1st ed., pp 39-50, Edward Arnold, London, 1985
- 14) Goh CL, Meija P, Sng EH, et al.. Chemoprophylaxis and gonococcal infection in prostitutes. Int J Epidemiol 13: 344-446, 1984
- 15) 小島弘敬, 小倉修二, 森田豊寿, ほか: 3 症例の淋菌性咽頭炎. 感染症誌 62: 381-387, 1988
- 16) 熊本悦明: 尿路性器 Chlamydia trachomatis 感染症の疫学調査. 日本性感染症学会誌 5: 32-42, 1994
- 17) CDC: 1993 Sexually Transmitted Disease treatment guidelines. M, WR, 42, RR14, 56-67, 1993
- 18) 西村昌宏, 小島弘敬: 性感染症の治療方針. 淋菌感染症. カレントセラピー 11: 119-125, 1993

(Received on July 6, 1994)  
(Accepted on December 27, 1994)